FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1904 **THÈSE** N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 2 Juin 1904 à 1 heure.

PAR

Léonce VERGNOUX

Licencié ès-Sciences
Préparateur du Laboratoire de Pathologie expérimentale
à la Faculté de Médecine de Paris
Préparateur de Chimie analytique à l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris

TRAITEMENT NUCLÉINIQUE

De la Tuberculose pulmonaire chronique

(Recherches expérimentales sur la leucothérapie)

Président : M. CHANTEMESSE, *professeur.*

Juges : MM. CORNIL, POUCHET, *professeurs.*
M. CHASSEVANT, *agrégé.*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

H. JOUVE

15, rue Racine, 15

1904

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie	P. POIRIER
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et Chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	HUTINEL. BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	MATHIAS DUVAL
Opérations et appareils	RECLUS.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	BROUARDEL
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DEJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée	
Clinique médicale	HAYEM. DIEULAFOY. DEBOVE. LANDOUZY.
Maladie des enfants	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encephale	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND TILLAUX.
Clinique chirurgicale	LE DENTU. TERRIER. BERGER.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchements	BUDIN. PINARD.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.

Agrégés en exercice.

MM.

ACHARD	FAURE	LEGUEU	TEISSIER
AUVRAY	GILLES DE LA TOURETTE	LEPAGE	THIERY
BESANÇON	GOSSET	MARION	THIROLOIX
BONNAIRE	GOUGET	MAUCLAIRE	THOINOT
BROCA (AUG.).	GUIART	MERY	VAQUEZ
BROCA (ANDRÉ)	HARTMANN	POTOCKI	WALLICH
CHASSEVANT	JEANSELME	REMY	WALTHER
CUNEO	LANGLOIS	RENON	WIDAL
DEMELIN	LAUNOIS	RICHAUD	WURTZ
DESGREZ	LEGRY	RIEFFEL (chef des travaux anat.)	
DUPRE			

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHANTEMESSE

Inspecteur général des services sanitaires,
Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris,
Officier de la Légion d'honneur,

dont j'ai, depuis quelques années, l'honneur d'être le préparateur, iront, tout d'abord, mes remerciements et l'expression de ma bien vive gratitude.

Dans son laboratoire de Pathologie expérimentale et comparée, qu'une mutation de chaire l'oblige à quitter et où, depuis si longtemps, il poursuit, avec tant de succès, l'étude des maladies infectieuses et la sérothérapie de la fièvre typhoïde, j'ai trouvé des ressources de toute nature qui m'ont permis de mener à bonne fin ma scolarité médicale et ce travail.

Qu'il me permette de lui témoigner ici toute ma reconnaissance.

Dans un même sentiment d'affectueux respect, il m'est cher, également, d'associer tous ceux, Maîtres, parents, amis, dont j'ai recueilli l'enseignement ou qui, de près ou de loin, m'ont aidé de leurs conseils, encouragé dans mes efforts ou suivi dans mes études, en particulier :

M. le Professeur DIEULAFOY, Commandeur de la Légion d'honneur, près duquel un long séjour à l'Hôtel-Dieu de Paris a fortifié ma vocation médicale et dont, au lit du malade, comme dans les entretiens particuliers avec ses élèves, j'ai pu apprécier le grand sens clinique et les qualités les plus éminentes d'esprit, les plus délicates de cœur ;

M. le Professeur CORNIL, qui, fréquemment, à la salle d'autopsie, m'a enseigné l'anatomie pathologique avec la méthode didactique et les aperçus originaux qui ont fait de lui un véritable chef d'Ecole ;

M. le Docteur CHAMPETIER de RIBES, membre de l'Académie de médecine et accoucheur de l'Hôtel-Dieu de Paris qui, en plusieurs circonstances, m'a porté intérêt et dont la science gynécologique — dont témoigne, dans son service, une léthalité à peu près nulle — n'a d'égale que la douceur pour ses malades.

MM. les Professeurs ou Professeurs agrégés RECLUS, BUDIN, SCHWARTZ, MÉRY, VILLEJEAN, BALTHAZARD, OMBRÉDANNE, CUNÉO et PILLAULT, mon premier maître (à Limoges).

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GUIGNARD

Membre de l'Institut

Directeur de l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JUNGFLEISH

Membre de l'Académie de médecine

Professeur de chimie organique à l'Ecole supérieure de Pharmacie et au Conservatoire national des Arts-et-métiers

qui a bien voulu, depuis cinq ans, me confier les fonctions de préparateur de travaux pratiques de chimie analytique à l'Ecole supérieure de pharmacie de Paris où j'ai fait la partie chimique de ce travail, je suis heureux de témoigner ici mon respectueux attachement.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS PERROT ET COUTIÈRE

de l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris

qui, plusieurs fois, m'ont donné des preuves de bien-

veillance, j'adresserai aussi l'expression de ma bien vive reconnaissance.

Je n'aurai garde d'oublier, enfin :

MONSIEUR LEXTREIT

Pharmacien en chef de l'hôpital Saint-Antoine et
Chef des travaux de Chimie analytique à l'Ecole supérieure
de Pharmacie de Paris,

dont l'extrême courtoisie m'a rendu agréable un commerce intellectuel de plusieurs années.

Et tous mes camarades de la salle de garde d'internat de l'Hôtel-Dieu de Paris, véritable pépinière d'hommes distingués, dont je serais heureux de n'avoir pas trop démérité.

TRAITEMENT NUCLÉINIQUE

De la Tuberculose Pulmonaire Chronique

Recherches expérimentales sur la Leucothérapie.

INTRODUCTION

Nous nous sommes proposé, dans le présent travail, d'étudier expérimentalement l'action de certaines nucléines et de leurs dérivés métalliques dans le traitement de la tuberculose.

Depuis quelques années, à la lumière des théories nouvelles sur la phagocytose de Metchnikoff et sur la toxicité de Bouchard, on attribue à juste titre aux globules blancs du sang et en particulier aux grands mononucléaires, plus puissamment toxicophages, un rôle de défense de l'organisme contre l'infection.

Soit en s'attaquant directement au microbe qu'ils font disparaître par digestion (et il suffit pour le constater de faire un examen hématologique ou de la

sérosité péritonéale d'un animal qui a reçu une injection intra-veineuse ou dans le péritoine d'une culture microbienne, peu de temps après l'injection), soit en secrétant des diastases ou antitoxines neutralisant dans l'organisme les poisons bacillaires, les leucocytes jouent un rôle prépondérant sinon unique dans la conservation de la santé.

Ces défenseurs armés viennent-ils à faiblir dans la lutte, le corps se laisse envahir et l'état pathologique est institué.

Que la maladie soit à évolution rapide ou qu'elle soit lente, les organes hématopoiétiques (rate, ganglions lymphatiques, moelle osseuse), stimulés, pour ainsi dire, par l'infection entrent ordinairement en jeu et lancent à l'assaut des microbes de nouveaux phagocytes qui vont permettre à l'organisme de résister ou tout au moins de lutter désespérément, s'il ne peut, sans succomber, faire les frais de cette nouvelle dépense.

Dans les maladies toxiinfectieuses mortelles, de courte durée, où le microbe a une excessive virulence, la sécrétion de toxines est telle que les cellules nobles de l'organisme : centres nerveux, épithéliums différenciés, etc., sont paralysés ou lésés avant que n'aient pu intervenir suffisamment pour leur défense les organes d'hématopoièse.

Dans celles à évolution plus lente, et surtout dans les affections chroniques, au contraire, les conditions de lutte sont meilleures, et il est à présumer que si, de quelque façon, l'on parvient à donner à ces pha-

gocytes une vigueur nouvelle en même temps qu'on excite leur formation, on pourra espérer voir la maladie évoluer vers un processus de guérison.

Comme on ne peut, au surplus, connaître, *a priori*, le degré de virulence de l'agent infectieux, on a toujours devoir de mettre — suivant ses moyens — dans la balance physiologique, le poids additionnel qui la fera, en cas d'instable équilibre, se déclancher du bon côté.

Metchnikoff résume ainsi le rôle des organites dont nous venons de parler dans les infections :

« Parmi toutes les cellules de l'organisme, ce sont les éléments ayant conservé le plus d'indépendance, les phagocytes qui, le plus facilement et les premiers acquièrent l'immunité dans les maladies infectieuses. Ce sont eux qui se dirigent vers les endroits où parviennent les microbes et les poisons et qui manifestent une réaction contre eux. Les phagocytes de l'organisme indemne englobent et détruisent les microbes et absorbent les toxines et autres poisons.

L'acte final de la réaction des phagocytes est constitué par les processus chimiques ou physico-chimiques de la digestion des microbes à l'aide des cytases, favorisées par les fixateurs.

Dans la défense contre les poisons, les phagocytes doivent aussi exercer une influence chimique, mais avant que ces phénomènes se mettent en jeu, les phagocytes manifestent des actes purement biologiques, tels que la perception des sensations chimiotactiques et autres, les mouvements dirigés vers les

endroits menacés, l'englobement des microbes, l'absorption des toxines et enfin la sécrétion des substances qui doivent être utilisées dans la digestion intra-cellulaire ».

Le globule blanc a de plus un rôle vecteur nettement démontré, dans la cicatrisation des plaies, par exemple (formation de la couche granuleuse), dans l'organisation des tissus ou leur réparation à la suite d'une lésion pathologique...

Tandis que les hématies sont les éléments essentiels des processus d'oxydation organique et de désintégration, les leucocytes apparaissent comme constituant un milieu intermédiaire entre le monde extérieur et le milieu intérieur représenté par l'ensemble de nos organes ; ils représentent une étape nécessaire entre le monde minéral et celui des organismes pluricellulaires à éléments spécialisés.

Accroître leur énergie pour engager le combat avec le plus de chances de succès dans la maladie, augmenter en même temps la vitalité des cellules fixes de l'organisme hautement différenciées au point de vue morphologique et fonctionnel, par la régénération de leur noyau, afin de leur donner une plus grande résistance, tel est le but qu'il faut s'efforcer d'atteindre.

La thérapeutique moderne doit être résolument *vitaliste*, c'est-à-dire qu'après avoir recherché l'emploi de moyens curateurs inspirés des réactions naturelles de défense de l'organisme à la maladie, elle doit tendre à lui fournir *directement* ce qu'il

acquiert *réactionnellement* par des processus de synthèse qui lui sont propres, à accroître artificiellement les réactions défensives du corps, du « self-cure », suivant l'heureuse expression anglaise.

C'est de considérations de cette nature que se sont inspirées dans ces dernières années toutes les tentatives de *sérothérapie* dont plusieurs, en particulier celles de la diphtérie avec Roux et de la fièvre typhoïde par notre maître, le professeur Chantemesse, ont donné des résultats positifs.

Importance des nucléines. — Or leucocytes et noyaux qui jouent un rôle si important dans la plupart des actes physiologiques de défense et d'assimilation ou dans les processus de synthèse organique, et, dans le protoplasma lui-même, certaines formations particulières, telles que le nebenkern, les centrosomes, en somme les parties vitales par excellence sont constitués principalement par des protéides complexes, caractérisés par le taux de phosphore qu'ils contiennent et qu'on appelle des *nucléines*.

Ces nucléines constituent 78 o/o des matériaux solides contenus dans les leucocytes, 5 à 13 o/o de l'extrait sec des hématies. Le foie, surtout chez les jeunes animaux, la rate, les glandes salivaires, les reins, les poumons, les testicules, les ovaires, le tissu nerveux surtout, le thymus renferment des nucléines en grande quantité. C'est en 1869 que Miescher découvrit dans le résidu pepsique des globules de pus, qui ne sont autre chose que des leuco-

cytes ayant subi la dégénérescence graisseuse, le premier représentant de ce groupe important de matières phosphoorganiques. Des substances analogues furent isolées bientôt par Plotz des stromas nucléés de globules rouges d'oie, par Hoppeseyler de la levure, par Miescher des spermatozoïdes du saumon et par Kossel et ses élèves de tous les organes et cellules examinés.

La seule protéide obtenue en quantité appréciable du corps thyroïde est une nucléine arséniée : quelque soit, en résumé, le tissu considéré, organe ou sécrétion, les nucléines se présentent comme les plus importantes et les plus abondantes des substances protéiques. Leur rôle chimique paraît prépondérant comme agents d'accroissement, de développement et de reproduction.

Les nucléines sont des substances albuminoïdes caractérisées par leur richesse en P ; elles constituent presque exclusivement le nucléoplasme et sont identiques à la chromatine, ce terme histologique rappelant seulement leurs affinités colorantes. L'étude chimique de ces corps est donc capitale. Pas plus, d'ailleurs, que celle des matières albuminoïdes, elle n'est bien avancée encore.

Nous nous sommes efforcé de préciser quelques-unes de leurs propriétés et avons cherché expérimentalement si leur ingestion régulière, pure ou à l'état de composés minéraux, pouvait être de quelque utilité dans le traitement de la tuberculose.

Propriétés et origine des nucléines. — Il fallait tout

d'abord obtenir, par un procédé convenable une quantité suffisante d'un produit de composition sensiblement constante.

On a retiré, en effet des nucléines de diverses sources et par des procédés fort variables. Toutes ne présentent pas des propriétés identiques. Miescher qui a découvert la nucléine, l'obtenait, avons-nous vu, par digestion artificielle des cellules du pus : le cytoplasme est digéré, la substance nucléaire reste seule, car elle est insoluble dans le suc gastrique.

Le sperme de saumon, la laitance de hareng, par un traitement semblable, peuvent donner une quantité considérable de nucléines. Rappelons seulement pour mémoire qu'on en a retiré des larves de fourmis, des morilles comestibles, du son de froment et, dans le règne végétal, des spores de lycopode et des semences de moutarde noire (Kossel).

Evidemment il faut distinguer un procédé d'obtention d'un mode de préparation.

Dans ces derniers temps on en a retiré une grande quantité des cellules de levure de bière qu'en abondance on peut se procurer dans toutes les brasseries. Il est digne de remarque, notons-le en passant, que le saccharomyces cerevisia doué d'une extraordinaire puissance de reproduction est très riche en nucléines, cette constatation venant à l'appui de ce que nous avons dit déjà sur le rôle de ce produit dans les phénomènes vitaux.

Si l'on remarque qu'une acquisition thérapeutique récente est l'heureux emploi de la levure de bière à

l'intérieur dans les furonculoses et même dans un certain nombre d'affections non staphylococciques (maladies gastro-intestinales, pneumonies, fièvre typhoïde, etc...),

Si l'on se rappelle qu'on a constaté une action antiseptique et microbicide locale de la levure de bière qui est à rapprocher de l'action germicide bien démontrée des acides nucléiniques, on pourra convenir qu'ainsi interprétée, la lévulothérapie deviendrait un type bien caractérisé de nucléinothérapie, la levure venant, par ses nucléines, renforcer le pouvoir phagocytaire défaillant des leucocytes.

Le traitement Brown-Séquardien lui-même n'était, sans doute, qu'une tentative nucléinothérapique, le sperme contenant de la nucléine presque pure et jusqu'à 10 o/o de phosphore.

Horbaczewski (*Allg. Wien. med. Ztg.*, 1892, nos 35 et 36) a montré que les nucléines sont assimilées et qu'elles possèdent la propriété d'exciter vivement l'augmentation du nombre des leucocytes.

Brieger, en collaboration avec Kitasato et Wassermann, a montré aussi que la macération de thymus, organe très riche en nucléines possède à un très haut degré la propriété de détruire la toxicité de différentes bactéries *in vitro* et dans l'organisme.

Mais c'est surtout Kossel (*Deutsche med. Wochenschrift*, 1894, page 186) qui a montré que l'acide nucléinique, même en solution étendue, possède la propriété de détruire un très grand nombre de cocci

et de bacilles. Nous-mêmes avons répété ces expériences avec divers microbes.

Tout récemment Stassano (Comptes-rendus de l'Académie des sciences de 1901) a montré que ce sont les nucléines des globules blancs qui servent, dans le sang, de véhicule aux divers agents thérapeutiques qu'on y introduit.

Il y a lieu de penser, enfin, que, vraisemblablement, dans beaucoup de produits opothérapiques actuellement utilisés, les nucléines organiques sont, vis-à-vis des organes, dans des rapports comparables à ceux des alcaloïdes vis-à-vis des substances végétales dont ils sont extraits. Nous nous sommes servi pour l'obtention des nucléines sur lesquelles nous avons expérimenté de muscles de bœuf hachés et mis en digestion pancréatique.

Celle-ci est poussée plus loin que la digestion gastrique et ce sont les sous-produits de cette digestion pancréatique, d'une composition sensiblement constante, bien que non définie chimiquement encore, et d'une teneur en phosphore presque invariable (6 o/o), ce dont nous sommes assuré par des dosages répétés, qui, purs ou combinés à diverses bases dans les conditions indiquées plus loin, ont été donnés d'une façon continue aux animaux en expérience.

Assimilation des nucléines. — Mais, nous dira-t-on, peut-être — et nous nous sommes posé déjà l'objection — les nucléines étant des produits résiduels de digestion *in vitro* pourraient ne pas être assimilées par les voies stomacale ou intestinale.

A cela nous répondrons, d'abord, que l'on ne peut comparer absolument une digestion artificielle à ce qui se passe dans la nature.

Il n'est donc pas interdit de présumer que les nucléines de nos tissus proviennent directement des nucléines des aliments. La présence de nucléines dans le lait et les œufs, qui sont des aliments par excellence, paraît plaider en faveur de cette hypothèse.

Au surplus les questions d'assimilation, d'éléments parfaitement définis même, sont parfois si obscures encore, qu'elles autorisent parfaitement cette supposition.

Pour n'en citer qu'un exemple, rappelons que celle de l'utilisation des sels de fer, composés chimiquement déterminés n'est pas absolument tranchée, certains auteurs prétendant que cet élément est directement assimilé ; d'autres, au contraire (Bunge) qu'il ne l'est pas du tout, l'ingestion de sels de fer n'ayant alors pour effet que de fixer l'hydrogène sulfuré de l'intestin et de faciliter l'absorption des combinaisons organiques de ce métal contenues dans les aliments.

Or, on ne peut nier les heureux effets de l'ingestion du fer, associé surtout à une diététique raisonnée, dans la chlorose et l'anémie.

Dans ces conditions et pour des composés non chimiquement définis, comme les nucléines dont un dosage rigoureux dans les aliments et fèces est difficile à faire, ces substances y étant unies à d'autres composés phosphorés tels que lécithines et phos-

phates minéraux, on conviendra qu'une assimilation immédiate n'est nullement illogique *a priori*, si sa constatation est malaisée à démontrer par la chimie analytique.

La formation synthétique de nucléines dans l'organisme qui paraît bien vraisemblable si l'on remarque, avec Miescher, l'augmentation de l'ovaire des saumons — riche en lécithines et nucléines — au dépens des muscles de ce poisson à certaines périodes de l'année, n'exclut nullement l'hypothèse d'une assimilation directe et surajoutée.

Produits résiduels de digestion peptique ou pancréatique, c'est-à-dire non susceptibles, sous l'action des diastases digestives d'une scission nouvelle, les nucléines sont, en effet, solubles dans les sucs intestinaux en raison de leur légère alcalinité et leur absorption directe est, partant, presque certaine.

Une expérience directe nous a permis de résoudre la question dans le sens de l'affirmative.

Nous avons préparé et stérilisé une solution carbonatée sodique de nucléine de muscle de bœuf, renfermant 8 grammes de ce produit pour 120 grammes de liquide.

Puis après avoir chloralisé un chien, nous lui avons fait, sur la ligne blanche une laparotomie médiane permettant d'aisément mettre à nu, sur des compresses chaudes, une certaine longueur de l'intestin grêle (2e et 3e portions). Trois segments, d'égale longueur, sensiblement, de cet intestin, y ont été déterminés par une série de ligatures, doubles entre les

segments consécutifs, ainsi privés de tout rapport et facilement isolables par section entre ces ligatures. Les deux segments extrêmes servaient de témoin et de contrôle. Dans le segment médian fut injecté, à l'aide d'une aiguille fine et courbe, la paroi étant traversée obliquement, pour éviter tout reflux ultérieur, 115 grammes de la solution précédente, correspondant par conséquent à 7 grammes de nucléine.

Nous nous sommes assuré, en tamponnant plusieurs fois la piqûre qu'aucune gouttelette de liquide n'en ressortait.

Nous avons alors remis en place l'épiploon et l'intestin toujours vascularisés, puis suturé en deux plans la paroi abdominale.

L'animal étant mort le surlendemain, nous avons sectionné, détaché de leur mésentère et incinéré à part les trois segments égaux d'intestin, puis nous avons dosé l'acide phosphorique, exprimé en anhydride P^2O^5, contenu dans chacun d'eux, en traitant les cendres, à chaud, par de l'eau légèrement acidulée et précipitant le liquide filtré, rendu fortement ammoniacal par la liqueur magnésienne. Dans ces conditions, les phosphates sont seuls entraînés à l'état de phosphate ammoniaco-magnésien que l'on transforme par calcination en pyrophosphate de magnésie $P^2O^7\ Mg^2$.

Voici les résultats obtenus :

1er segment, n'ayant pas reçu de nucléine. — Poids 53 gr.

$P^2O^7 Mg^2$ des cendres 0,55 correspondant à 0 gr. 35 de P^2O^5.

2e segment, dans lequel a été faite l'injection de nucléine. — Poids 58 gr.

$P^2O^7 Mg^2$ des cendres, 0,57 correspondant à 0 gr. 36 P^2O^5.

3e segment, n'ayant pas reçu de nucléine. — Poids 50 gr.

$P^2O^7 Mg^2$ des cendres, 0,53 correspondant à 0 gr. 34 P^2O^5.

Le rapport $\frac{P^2O^5}{P^2O^7Mg^2}$ étant égal à 0,63964.

Si l'on tient compte des petites différences de poids de chacun des segments, on voit que les proportions de P^2O^5 contenues dans les cendres de chacun d'eux sont sensiblement constantes. Or, dans le segment moyen a été injecté une solution de nucléine renfermant 7 grammes de cette substance, correspondant à 0 gr. 96 de P^2O^5, d'après nos propres dosages.

Cette substance, décelable par le dosage du P^2O^5 dans les cendres, devrait se retrouver presque intégralement si elle n'avait pas été absorbée.

La différence presque insensible du P^2O^5 contenu dans les cendres de ce segment par rapport à celui des autres, permet croyons-nous, de considérer comme certaine l'assimilation directe des nucléines.

Nous ne pensons pas, contrairement à certains auteurs, qu'aucun phénomène phagocytaire intervienne dans cette utilisation (bien que la chose soit parfaitement possible) pour les raisons suivantes :

Les nucléines résultant des digestions pepsique et pancréatique des nucléo-albumines sont solubles dans les liqueurs légèrement alcalines et trouvent

dans l'intestin, dont les sucs sont normalement alcalins et où elles sont à un grand état de division, des conditions, — de température et de brassage péristaltique, — absolument favorables à leur dissolution.

Un phénomène purement physique d'osmose doit donc, comme pour les hydrates de carbone, transformés, pour leur absorption, en glucose, ou les protéines, utilisées après peptonisation, intervenir pour leur assimilation.

L'hypersécrétion de mucus, à laquelle était due, vraisemblablement, l'augmentation de poids du segment moyen, traumatisé évidemment par l'injection, n'est venue en rien, comme on aurait pu le craindre, influencer cette très rapide absorption.

En résumé, si les nucléines peuvent, apparemment, se former par synthèse, ainsi que tendent à le prouver les observations de Miescher, nous pensons que l'on peut considérer comme démontrées leur absorption et leur utilisation directes.

Indépendamment, d'ailleurs, de l'expérience précédente, les survies observées chez de nombreux cobayes tuberculisés et soumis à une médication nucléinique par comparaison avec des animaux témoins prouveraient encore — l'expérimentation venant de nouveau trancher positivement le débat — que les nucléines sont parfaitement assimilées.

La question de leur solubilisation et de leur utilisation a été résolue aussi dans le sens de l'affirmative par les travaux de Popoff, Gumlich, Weintraud, Umber, Mayer, Lœwi.

Alors même qu'elles se formeraient uniquement par synthèse, hypothèse que nous avons vu invraisemblable, il est probable que, pour l'organisme, le bénéfice serait d'autant plus grand que l'effort d'assimilation serait moindre si on lui présente un produit faisant déjà partie intégrante du noyau cellulaire.

Indication des nucléines. — L'importance biologique du phosphore, le rôle prédominant qu'il joue dans les processus vitaux sont trop connus pour que nous y insistions ici. On peut lui appliquer absolument ce, qu'en parlant de l'arsenic, disait M. Armand Gautier :

« Il n'est pas indifférent de fournir à l'économie l'arsenic sous la forme organique qui est celle où nous le retrouvons dans la cellule lymphatique ou même sous une forme analogue et inoffensive, telle que celle où il existe dans l'acide cacodylique ».

Le phosphore, en nature, est, de plus, excessivement toxique.

De nombreux composés, minéraux ou organiques, tels que les lécithines, les glycérophosphates — qui tombent actuellement en discrédit, après avoir joui d'une vogue excessive — tendaient précisément, en se rapprochant de la constitution cellulaire, à permettre avec un effort minimum à l'organisme une assimilation phosphorée rapide.

A ce point de vue, la nucléine, constituant le noyau cellulaire lui-même, doit être d'un emploi plus rationnel encore que les composés précédents, ren-

fermés en petite quantité seulement dans les substances organiques.

D'après les chiffres suivants, que nous empruntons à une récente monographie :

Leucocytes (d'après Lilienfeld) :

11,49 o/o de matière sèche avec 3,01 o/o de P.

dont 2,45 o/o de leuconucléine et

0,25 — de lécithine, en tout

$\frac{2,60}{3,01}$ = 86 o/o de P. total sous

forme organique dont *78 o/o de nucléines.*

Sperme de saumon (d'après Schmiedeberg) :

P. total de la matière sèche 6,071 o/o dont

0,207 o/o sous forme de graisses phosphorées

et 5,43 o/o d'acide nucléinique, en tout

$\frac{5,63}{6,07}$ = 92,85 o/o du P. total sous

forme organique *dont 88 o/o de nucléines.*

on voit que la plus grande partie du phosphore contenu dans les parties précédentes, et il en est de même des muscles, est (à l'inverse de ce que l'on observe pour le système osseux dans lequel la présence de phosphate de chaux, fixé sur une trame organique, paraît nécessaire pour donner au squelette sa rigidité), constituée surtout par des combinaisons organiques et, de plus, que le taux de la nucléine y atteint un pourcentage très élevé.

L'assimilation directe de ce dernier produit doit donc présenter, pour l'organisme un bénéfice considérable.

Ajoutons, toutefois, que les nucléines ne paraissent pas être des produits alimentaires, au sens absolu du mot ; leur ingestion à petite dose déterminant parfois une légère augmentation de l'acide urique, déchet normal de l'organisme, dans les urines (bien que le rapport azoturique soit accru), témoigne d'une suractivité des échanges cellulaires et leur administration relève autant de l'opothérapie que de la médication phosphorée proprement dite.

Quoiqu'il en soit, l'ingestion régulière d'une faible quantité de nucléines détermine une phagocytose assez intense et l'on peut présumer que l'organisme est ainsi, vis-à-vis de l'infection, mis en état de plus grande résistance.

Nulle toxicité des nucléines de muscles de bœuf. — Comme il n'y a pas une nucléine, mais des nucléines dont la composition et les propriétés varient avec la provenance et la façon dont elles sont préparées, il importait de rechercher quelles doses maxima pouvaient, sans inconvénient, être absorbées du produit dont nous nous sommes servi dans nos expériences.

Une solution de nucléine de muscle de bœuf en liqueur phosphatée sodique, stérilisée à l'autoclave, a été injectée sous la peau pendant plusieurs jours à des cobayes et à des lapins à la dose de 1 gramme par kilogramme d'animal sans trouble aucun.

Sans doute, on ne peut absolument, de la pathologie expérimentale inférer à la pathologie humaine à

laquelle, en définitive, doit s'adresser, dans la tuberculose, le traitement nucléinique.

Cette dose évidemment très forte et de beaucoup supérieure à celle nécessaire à un traitement phosphoré organique rationnel de cette affection consumptive, puisqu'elle correspondrait chez un homme de 65 kilogs environ à une absorption journalière de 65 grammes de produit, témoigne d'une complète inocuité du produit.

L'ingestion quotidienne de petites quantités de nucléine de muscles de bœuf peut donc, sans inconvénient aucun, être indéfiniment continuée.

La fixité de sa teneur en phosphore, voisine de 6 o/o, déterminée par des analyses répétées et le mode permanent de sa préparation permettent enfin de penser que, si l'on n'a pas à sa disposition un composé chimiquement déterminé encore, ce produit a, du moins, une constitution assez constante pour qu'on puisse avec confiance, l'utiliser en thérapeutique.

Mais, avant de rapporter les expériences nous ayant permis de tirer quelques déductions sur la valeur de ce produit, donnons un aperçu de la composition chimique des nucléines emprunté à un article du Dr Mouneyrat paru dans le *Bulletin des Sciences pharmacologiques* :

Constitution chimique des nucléines.

Les nucléines sont des composés résultant de la combinaison d'une *protéine* avec un *acide*

nucléinique vrai. Ce sont des substances amorphes, incolores, insolubles ou peu solubles dans l'eau, l'alcool et l'éther ; solubles la plupart du temps dans les alcalis dilués d'où les précipitent les acides dilués.

Grâce au groupement protéique qu'elles renferment, elles donnent la réaction du *biuret.* Il y a, bien entendu, plusieurs espèces de nucléines et il est toujours nécessaire, pour savoir à quel produit l'on a affaire d'indiquer son origine.

Préparation. — D'une manière générale, pour obtenir la nucléine contenue dans un organe, on soumet ce dernier à la digestion chlorhydropeptique pendant 24 heures. Dans ces conditions, le groupement protéique se transforme en peptone soluble et les nucléines précipitent. Pour les purifier, on les recueille sur un filtre et on les dissout dans l'ammoniaque faible, puis l'on précipite cette solution par l'acide chlorhydrique dilué.

Acides nucléiniques.

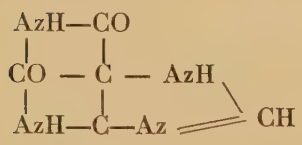
Les acides nucléiniques sont les plus importants produits de scission des nucléines. Ils se trouvent dans les organes non seulement à l'état de nucléines, mais aussi à l'état d'acides nucléiniques, et comme tels, il furent trouvés par Miescher en 1874 dans les spermatozoïdes d'un très grand nombre de poissons. Ce sont des substances amorphes, blanchâtres, légèrement acides, insolubles dans l'eau, l'alcool, l'éther et les autres dissolvants neutres ;

solubles dans les alcalis dilués, l'ammoniaque et précipitables de ces solutions par l'acide acétique, surtout en présence d'alcool. Les acides nucléiniques résistent à la digestion chorhydropeptique et donnent avec la protéine en solution acide un précipité de nucléate de protéine (ou nucléine).

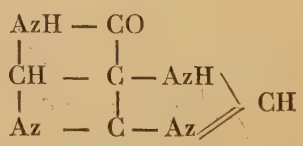
Constitution des acides nucléiniques. — Contrairement à ce que pensait tout d'abord Kossel il existe un très grand nombre d'acides nucléiniques qui diffèrent non seulement par leur action physiologique, mais encore par leur constitution chimique.

Dans les produits d'hydrolyse de tous ces composés, on a retrouvé de l'acide phosphorique, des bases puriques et pyrimidiques et très souvent des hydrates de carbone.

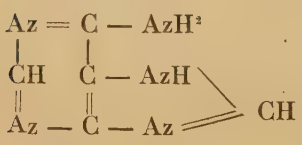
L'adénine, la guanine, la xanthine et l'hypoxanthine, telles sont les bases puriques que l'on a trouvées dans les produits de dédoublement des acides nucléiniques.



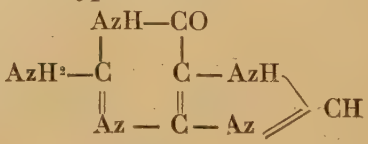
Xanthine.



Hypoxanthine.

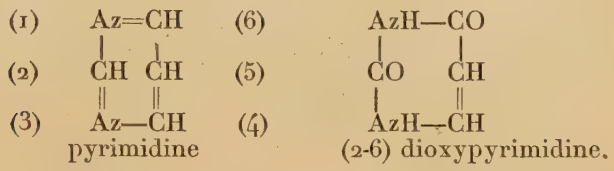


Adénine.

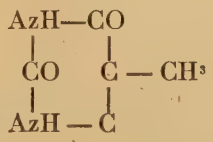


Guanine.

L'acide pyrimidique le plus simple dont la formation aux dépens des substances nucléiniques ait été démontrée avec certitude est un corps retiré par Ascoli de l'acide nucléinique de la levure ; c'est la (2-6) dioxypyrimidine.



En assez grande quantité semble exister également dans les nucléines animales et végétales un corps que Kossel, en collaboration avec Neumann a trouvé dans l'acide nucléinique du thymus, corps qui a été plus tard préparé au moyen des autres acides nucléiniques et que Heindel a démontré être la
5 méthyl, 2-6 dioxypyrimidine.



5 méthyl, 2-6 dioxypyrimidine ou *Thymine*.

Dans ces derniers temps Fischer a confirmé cette constitution par synthèse directe au moyen de l'urée et de l'acide α-méthylacrylique ; ces deux derniers corps, en se condensant, donnent, en effet, la 5 méthyldihydroxypyrimidine.

```
AzH²          CO OH          AzH—CO
 |             |              |    |
CO    +       C—CH³    =     CO   CH CH³   +   H²O
 |             ||             |    |
AzH²          CH²            AzH—CH²
```

laquelle sous l'influence du brôme dans certaines conditions se transforme en 5 méthyl 5 bromodihydroxypyrimidine ; l'action de la potasse sur ce dernier composé conduit à la *Thymine.*

```
AzH—CO                          AzH—CO
 |    |                          |    |
CO   CBr—CH³     =     HBr+     CO   C—CH³
 |    |                          |    ||
AzH—CH²                         AzH—CH
                                Thymine.
```

Certaines nucléines, telles que l'hématogène de Bunge, renferment aussi du fer.

On peut résumer par le tableau suivant la dislocation des nucléo-albumines ou nucléoprotéides :

Nucléoalbumines ou nucléoprotéides.

1 o/o de P environ

dédoublées par pepsine et HCl ou suc pancréatique en

Protéines [albumines ou dérivés (peptones)] *Nucléines* 2 à 7 o/o de P

en solution alcaline alcoolique

se dédoublent par acides en

Protéines (albumines ou dérivés) *Acides nucléiniques* 9 à 10 o/o de P

se dédoublent par acides étendus en

Acide phosphorique ou métaphosphorique | Hydrates de carbone pour la plupart des nucléines

Bases de la nucléine ou puriques

(dérivés de la pyrimidine)

Xanthine, hypoxanthine, guanine et adénine.

Ces quelques considérations sur la filiation des nucléines étant faites, voici le sommaire exposé des expériences qui nous ont permis d'apprécier leur valeur dans le traitement des tuberculoses expérimentales chroniques.

Expérimentation des nucléines

Le 18 juillet 1903 nous avons inoculé dix-sept cobayes, animaux réactifs par excellence de la tuberculose, avec une dilution homogène de bacilles de Koch provenant du broyage en bouillon d'une culture fraîche et virulente de ce microbe sur gélose œuf (milieu de Bezançon et Griffon).

Nous avons choisi une culture sur gélose œuf de préférence à tout autre milieu (bouillon de veau, pomme de terre, etc., où pousse fort bien ce bacille), parce que cette culture est grasse, facilement dissociable et qu'on n'est pas exposé, par son emploi, comme par celui d'autres cultures, à injecter des mélanges ou suspensions de bacilles inégalement chargés donnant quelques mécomptes à qui espère voir se tuberculiser tous les animaux inoculés.

Nous étant déjà heurté à cet écueil dans une première série d'expériences, nous l'avons évité, dans une seconde, par l'emploi d'une culture facile à émulsionner.

Les animaux en expérience, après avoir reçu, sous

la peau du ventre, chacun 1 cmc. de la suspension laiteuse de bacilles, ont été divisés en cinq lots.

Le premier lot comprenait 5 cobayes (nos 1, 2, 3, 4 et 5) qui furent considérés comme témoins.

Le deuxième lot comprenait 3 cobayes (6, 7 et 8) qui, à partir du 19 juillet, reçurent journellement une pilule de 0,10 d'acide nucléinique pur.

Le troisième lot comprenait trois cobayes (9, 10 et 11) qui, à partir du 19 juillet, prirent quotidiennement une pilule de 0,10 de nucléinate de fer.

Le quatrième lot comprenait aussi trois cobayes (12, 13 et 14) qui chaque jour absorbèrent, indépendamment de leur nourriture, une pilule de 0,10 de nucléinate de chaux, à partir du 19 juillet.

Le cinquième lot, enfin, comprenait également trois cobayes (15, 16, 17) à la ration quotidienne desquels fut, toujours à partir du 19 juillet, ajoutée une pilule de 0,10 de nuclarsynate de chaux.

On arrive aisément à faire avaler aux cobayes des pilules, même assez volumineuses en les leur insufflant dans le pharynx avec un petit tube de verre ou de cuivre, sorte de sarbacane.

Bien entendu de minutieuses précautions d'antisepsie furent prises pour éviter, surtout après l'apparition des chancres, toute contamination de voisinage par ces tuberculoses ouvertes.

Chaque lot de cobayes était placé dans une petite cage de fer reposant sur un plateau, maintenu constamment humide par un peu d'eau phéniquée, et ces

deux objets étaient hebdomadairement désinfectés par passage au four à flamber.

Tous les animaux en expérience se tuberculisèrent. Quelques-uns moururent rapidement et avant l'apparition du chancre, vraisemblablement d'une sorte de septicémie généralisée, car tous leurs organes étaient farcis de bacilles. Ceux, en plus grand nombre, qui résistèrent présentèrent tous, moins d'un mois après l'inoculation, un chancre tuberculeux typique.

Voici d'ailleurs le résultat des observations de ces animaux et le protocole de leurs autopsies :

PREMIER LOT. — Cobayes témoins (1 à 5).

Cobaye n° 1. — Mort le 26 août.

Autopsie. — Chancre en pleine évolution, amaigrissement déjà marqué. Poumons tuberculeux présentant des nodules en voie de caséification. Ascite abondante et pleurésie considérable. Foie hypertrophié. Granulations tuberculeuses sur rate, foie et rein.

Bacilles de Koch dans tous les exsudats.

Cobaye n° 2. — Mort le 1er août.

Autopsie. — Chancre d'inoculation à peine en évolution. Induration périphérique et adhérences intestinales avec péritonite fibreuse. Ascite et pleurésie très abondantes. Poumons normaux en apparence. Rate peu augmentée de volume. Foie très hypertrophié, farci de granulations. Des préparations faites avec des frottis de coupes du foie et de la rate montrent de nombreux bacilles de Koch. Mort rapide due, sans doute, à septicémie généralisée.

Cobaye n° 3. — Mort le 14 août.

Autopsie. — Chancre peu développé. Pleurésie tuberculeuse avec sérosité abondante renfermant bacilles de Koch.

Poumons présentant des tubercules indurés ou ramollis. Granulations nombreuses sur le foie, très hypertrophié. Rate hypertrophiée également et diffluente.

Cobaye n° 4. — Mort le 21 août.

Autopsie. — Peu d'amaigrissement apparent. Chancre en évolution, ascite hémorrhagique. Rate hypertrophiée. Foie

énorme, lobulé, cirrhotique. Poumons tuberculeux. Granulations sur les plèvres et abondante pleurésie séro-fibrineuse.

Cobaye n° 5. — Mort le 31 août.

Autopsie. — Ascite hémorrhagique légère. Foie et poumons remplis de granulations présentant par places une tendance à la caséification. Rate hypertrophiée, également farcie de granulations.

En somme tuberculose généralisée.

Deuxième lot. — Cobayes n° 6, 7 et 8 traités par 0,10 d'acide nucléinique pur.

Cobaye n° 6. — Mort le 30 août.

Autopsie. — Tubercules en grains de semoule disséminés sur tous les organes ; quelques-uns jaunes, confluents, déjà caséifiés et formant dans les poumons des nodules ramollis caverneux. Rate hypertrophiée, gros foie. Chancre d'inoculation en pleine évolution.

Cobaye n° 7. — Mort le 8 octobre.

Autopsie. — Cachexie extrême. Poumons farcis de granulations. Foie volumineux, scléreux, très dur, présentant à la coupe des nodules blanchâtres, caséifiés. Rate volumineuse, chancre presque fermé.

Cobaye n° 8, — Mort le 28 septembre.

Autopsie. — Cachexie extrême. Chancre en pleine évolution. Granulations tuberculeuses sur foie, poumon et rein. Rate hypertrophiée, présentant à la coupe des nodules blanchâtres, indurés.

Troisième lot. — Cobayes 9, 10 et 11, traités par 0,10 de nucléinate de fer.

Cobaye n° 9. — Mort le 8 octobre.

Autopsie. — Etat parfait en apparence, chancre volumineux, de 5 centimètres au moins. Poumons entièrement tuberculeux, blanchâtres, indurés. Rate volumineuse, gorgée de sang. Foie énorme, granuleux, en dégénérescence graisseuse apparemment. Rein blanc, volumineux, paraissant avoir subi une semblable dégénérescence.

Cobaye n° 10. — Mort le 28 août.

Autopsie. — Foie volumineux, congestionné, farci de tubercules typiques, caséifiés, de noyaux de nécrose ; reins gros et pâles ; rate énorme, diffluente ; poumons farcis de tubercules et contenant des cavernules et des nodules caséifiés, chancre en pleine évolution.

Cobaye n° 11. — Mort le 12 novembre.

Autopsie. — Chancre presque cicatrisé. Etat général assez bon. Pas d'amaigrissement. Pas de liquide dans le péritoine. Foie très hypertrophié, congestionné avec zônes pâles tranchant sur le fond de l'organe. Nodules tuberculeux, durs à la coupe. Rate énorme, dont la surface est tachetée de points blanchâtres, entourés d'une auréole rouge et dont la coupe, dure, est parsemée de tubercules miliaires. Capsules surrénales volumineuses, caséifiées à leur centre. Poumons congestionnés, hépatisés, parsemés de plaques blanchâtres assez étendues; quelques-unes de ces plaques présentent à la coupe des cavités renfermant peu de magmas caséeux. D'autres offrent des lésions de tubercules crus.

Quatrième lot. — Cobayes 12, 13 et 14 ayant pris journellement 0.10 de nucléinate de chaux.

Cobaye n° 12. — Mort le 9 octobre.

Autopsie. — Chancre presque cicatrisé et guéri. Foie hypertrophié, dur, scléreux, offrant à la coupe des nodules blanchâtres. Pas de tubercules caséeux. Rate grosse. Poumons congestionnés, présentant des granulations, ganglions péribronchiques volumineux et d'une dureté considérable. Rein et cœur hypertrophiés.

Cobaye n° 13. — Mort le 15 octobre.

Autopsie. — Foie de volume à peu près normal, sans tubercules. Rate un peu grosse et diffluente. Poumons sclérosés, sans lésions de caséification. Quelques tubercules fibreux paraissent en voie de guérison. Chancre presque complétement fermé.

Cobaye n° 14. — Mort le 25 novembre.

Autopsie. — Foie granuleux, sclérosé. Tubercules anciens, indurés. Masse de ganglions volumineux autour de la trachée. Poumons présentant des cicatrices fibreuses. Cœur volumineux. Chancre guéri.

Cinquième lot. — Cobayes 15, 16 et 17 ayant pris chacun 0,10 de nuclarsynate de chaux.

Cobaye n° 15. — Mort le 17 août.

Autopsie. — Chancre en pleine évolution. Ascite hémorrhagique et pleurésie abondantes. Bacilles de Koch dans tous les exsudats. Ganglions péribronchiques volumineux. Granula-

tions tuberculeuses abondantes sur le foie, les reins et les poumons.

Rate très hypertrophiée. Mort rapide due en apparence à de la tuberculose généralisée.

Cobaye n° 16. — Mort le 20 novembre.

Autopsie. — Chancre cicatrisé. Un peu d'ascite. Poumons petits, sclérosés, présentant par places des cicatrices fibreuses et des granulations scléreuses. Foie dur, congestionné, très gros. Cœur et reins volumineux.

Rate peu hypertrophiée. En somme, tuberculose à marche torpide avec tendance à la cicatrisation.

Cobaye n° 17. — Mort le 6 janvier. Chancre complétement guéri, mais tubercules volumineux et indurés.

Poumons ratatinés, scléreux, présentant des cicatrices fibreuses et des nodules blanchâtres, durs, non caséifiés.

Masse de ganglions volumineux péribronchiques. Foie volumineux très gros et induré, offrant à la coupe des nodules blanchâtres, d'une consistance ligneuse et tranchant sur le fond rouge de l'organe. Rate, cœur et reins hypertrophiés.

Etat général parfait en apparence, l'animal étant beaucoup plus gros qu'au début.

Dans le tableau ci-dessous, nous résumons, les traitements particuliers auxquels ont été soumis chaque groupe de cobayes en expérience, ainsi que les dates de leurs morts respectives.

Inoculations le 18 juillet 1903.

	Cobayes Nos	Mort le	
Témoins 1er lot	1	26 août	
	2	1er août	
	3	14 août	
	4	21 août	
	5	31 août	
2e lot	6	30 août	acide nucléinique pur
	7	8 octobre	
	8	28 septembre	
3e lot	9	8 octobre	nucléinate de fer
	10	28 août	
	11	12 novembre	
4e lot	12	9 octobre	nucléinate de chaux
	13	15 octobre	
	14	25 novembre	
5e lot	15	17 août	nuclarsynate de chaux
	16	20 novembre	
	17	6 janvier	

L'examen du tableau précédent permet de constater l'influence du traitement nucléiné sur l'évolution de la tuberculose.

Tous les cobayes témoins sont morts assez rapidement, en raison, sans doute, de la grande quantité de bacilles injectés.

Chez quelques-uns même, le chancre avait eu à peine le temps d'évoluer.

Leurs organes étaient farcis de bacilles. Pour nous mettre à l'abri d'une cause d'erreur accidentelle, nous avons choisi comme témoins un nombre d'animaux supérieur à celui de chacun des autres lots. Les cinq cobayes témoins étant, d'une façon générale, morts avant les autres, on voit que l'évolution de la tuberculose, non entravée chez eux par une thérapeutique rationnelle, a été extrêmement rapide.

Considérons, au contraire, chacun des autres lots :

Nous observons, chez les cobayes du premier lot, soumis à un traitement par l'acide nucléinique pur, des survies de un à deux mois par rapport aux témoins.

En associant le fer à l'acide nucléinique et favorisant ainsi l'hématose et la régénération des hématies des animaux tuberculisés, l'un des cobayes du deuxième lot n'est mort que trois mois après la fin moyenne des témoins.

Mais c'est surtout chez les cobayes des troisième et quatrième lots soumis à un traitement où l'acide nucléinique est combiné à la chaux seule ou à la chaux et à l'arsenic (dernier lot) qu'ont été observées les

survies les plus prolongées (jusqu'à cinq et six mois par rapport à certains des témoins).

Ceci n'est point pour nous surprendre. C'est toujours, en effet, par calcification que se fait, chez l'homme, la guérison de la bacillose dans les premières périodes de la maladie, et quiconque a fait des autopsies a pu rencontrer dans les poumons d'individus parfaitement sains en apparence, mais guéris, en réalité, d'une phtisie commençante, des tubercules crétacés.

Metchnikoff, dans ses expériences sur la tuberculose, a montré que, chez la gerbille d'Algérie, animal presque réfractaire à cette affection, les bacilles étaient, dans les tubercules, fréquemment comme emmurés au sein d'une coque calcaire.

L'arsenic, sous forme organique surtout, et, en particulier sous celle de méthylarsinate de soude qui peut être ingéré sans provoquer de phénomènes d'intoxication se manifestant par des éructations alliacées, est aussi, ainsi qu'il résulte des travaux du professeur Armand Gautier, une addition de valeur à l'acide nucléinique qu'une expérience nouvelle est venue confirmer.

Si nous remarquons que les conditions dans lesquelles ont été faites des expériences où nous voulions tuberculiser à coup sûr et rapidement des animaux en leur injectant une dose formidable de bacilles sont assez différentes de celles qui se présentent dans la nature et chez l'homme où quelques bacilles isolés ne parviennent à s'implanter et à se dévelop-

per dans l'organisme que s'il est, pendant quelque temps en état de réceptivité, de moindre résistance; si nous observons, de plus, qu'inoculation n'est pas contagion car c'est l'entrée forcée par effraction d'un agent infectieux qui eût pu être repoussé s'il se fut présenté par les voies normales d'absorption ; on peut aisément présumer qu'il suffirait souvent de renforcer le pouvoir phagocytaire défaillant des globules blancs par l'ingestion de composés nucléiniques, de faire en un mot une véritable leucothérapie pour leur permettre de lutter victorieusement contre l'infection.

Peut-on d'examens hématologiques répétés ou de ceux d'une sérosité de l'organisme, tirer quelques indications utiles sur la valeur excitophagocytaire d'un produit et des nucléines en particulier ?

La chose est, sans doute, possible pour des maladies infectieuses à évolution rapide.

Pour une affection chronique, elle est plus ardue, car bien des facteurs indépendants de la seule infection expérimentale peuvent, momentanément, venir modifier les rapports respectifs des organites sanguins.

Dans la *Revue de la tuberculose*, M. le professeur agrégé Claude écrit, après avoir fait des recherches sur les modifications du sang, au cours de cette affection :

« Les variations de la constitution du sang dans une maladie infectieuse, ne sont nullement, d'une façon générale, subordonnées à l'étendue plus ou

moins grande des lésions et, notamment, dans la tuberculose, à la destruction du parenchyme pulmonaire. Le milieu sanguin reflète avant tout les réactions défensives de l'organisme ; celles-ci sont en rapport avec la diffusion de ces lésions et l'acuité du processus infectieux, d'une part, et, d'autre part, avec les ressources de l'économie contre le bacille et ses toxines. »

La constatation de la proportion des divers éléments du sang peut donner, à ce titre, des indications utiles sur la gravité de l'infection et sur la résistance de l'organisme.

L'étude de la leucocytose, surtout, qui représente un processus physiologique d'une sensibilité très grande donne des renseignements intéressants sur l'évolution de la maladie.

Cette leucocytose peut être provoquée dans un but curateur, soit par injection sous-cutanée, soit par injection intra-veineuse ou intra-péritonéale de substances actives, telles que la nucléine.

La réaction péritonéale, en particulier, soumise aux lois générales de la diapédèse, donne, par son intensité, des résultats intéressants, aussi l'avons nous employée, de préférence aux examens hématologiques pour chercher à constater, en confirmation des résultats positifs obtenus par de nombreux auteurs sur l'action des nucléines, d'abord, si l'injection sous-cutanée de cette substance, suivant celle, dans le péritoine, de bacilles de Koch, provoquait une leucocytose prolongée, puis qu'elle en était la loi.

Le voile d'une culture sur pommes de terre de bacille de Koch ayant été broyé en bouillon dans un tube conique et avec un agitateur stérile, 1 cmc. de la dilution apparemment homogène, fut injecté dans le péritoine de deux cobayes, sensiblement de même poids. L'un d'eux servait de témoin. L'autre reçut, une heure après l'injection péritonéale de bacilles de Koch, une injection sous-cutanée de 0,10 de nucléine en solution phosphatée sodique stérilisée. Nous n'avons pas fait dans le péritoine l'injection de nucléine pour éviter qu'un second et violent traumatisme beaucoup moindre en employant la voie sous-cutanée ne vienne momentanément inbiber la séreuse et donner au point de vue phagocytaire, des résultats erronés.

Sans doute, les nucléines ne sont pas les seuls corps susceptibles de provoquer une leucocytose.

Bien d'autres substances, introduites dans le péritoine, y déterminent, par diapédèse, un afflux de globules blancs, mais, fort probablement, ces substances agissent, avant tout, comme corps étrangers. C'est pour nous mettre à l'abri de cette objection que nous n'avons pas fait dans le péritoine l'injection de nucléine, d'une part, et, d'autre part, que nous avons employé cette substance en dissolution. De loin en loin, à quelques heures, puis quelques jours de distance, des ponctions de la sérosité péritonéale furent faites chez les deux cobayes et voici le résultat de notre examen :

Chez les cobayes nucléinés, on remarque, peu

de temps après l'injection de bacilles de Koch, une période d'hypoleucocytose, bientôt suivie d'un abondant afflux de polynucléaires, accompagnés de nombreux grands mononucléaires à noyaux bilobés et incurvés, puissamment toxicophages.

Chez les témoins on observe des phénomènes un peu analogues, dus comme tout à l'heure partiellement, à la réaction du péritoine contre le bacille de Koch, mais ils paraissent avoir beaucoup moins d'intensité.

Toutefois, comme les leucocytes sont, dans la sérosité péritonéale, qu'il n'est pas toujours facile d'obtenir en grande quantité et qui est plus ou moins épaisse, groupés souvent en amas interdisant une très exacte numération, nous ne croyons pas qu'on puisse, en dehors d'indications générales, tirer de l'examen de cette sérosité des conclusions trop absolues.

Dans son étude sur les modifications du sang au cours de la tuberculose, M. le professeur agrégé Claude arrive à des conclusions semblables : « Il faut reconnaître, dit-il, que les examens hématologiques ne permettent pas de formuler des lois bien rigoureuses dans les variations de l'équilibre leucocytaire même dans les infections expérimentales dont la marche est assez régulière. Il y a incontestablement une série de modifications dans le taux des divers leucocytes en rapport avec l'acuité du processus infectieux et la nature des lésions, d'une façon générale, mais on rencontre aussi dans les mêmes condi-

tions expérimentales des faits s'écartant notablement des types que l'on croit pouvoir dégager de ses examens. »

De ces examens, nous retiendrons cependant que si l'on ne peut établir de loi absolue sur les proportions respectives des diverses variétés de leucocytes au cours d'une maladie infectieuse chronique, l'ingestion régulière ou l'injection de nucléines favorise la multiplication des globules blancs toxicophages et permet ainsi de lutter contre l'infection.

Mais il ne suffit pas d'étudier expérimentalement *in anima vili* comme on doit toujours et dès l'abord faire l'action d'un produit nouveau susceptible d'applications en pathologie humaine.

Pures ou associées à des substances diverses destinées à en faciliter la prise ou à en augmenter l'action, les nucléines ont été expérimentées systématiquement dans plusieurs services hospitaliers de Paris sur des tuberculeux, pour lutter contre l'infection d'abord, puis pour compenser par l'ingestion d'un composé phosphoré facilement assimilable les pertes en phosphore que ces malades éprouvent par les urines et les crachats.

On a noté chez tous ceux dont les lésions n'étaient pas trop avancées pour interdire tout espoir :

1° Une augmentation du rapport azoturique, témoignage d'une suractivité des échanges cellulaires et respiratoires ;

2° Une diminution notable et souvent même une complète disparition des bacilles dans les crachats, accompagnée d'une amélioration considérable de l'état général ayant permis à nombre d'entre eux de reprendre leurs occupations journalières ;

3° Une augmentation du nombre des hématies et de leur valeur globulaire, indice d'une plus parfaite hématose et d'une suppléance fonctionnelle des organes d'hématopoièse.

Nous pensons donc que les nucléines de muscles de bœuf sont des produits utiles à introduire en thérapeutique puisque physiologiquement, rationnellement et expérimentalement, elles donnent d'heureux résultats dans les tuberculoses expérimentales et humaines.

Préparation des acides nucléiniques et des nucléinates.

Avant nous, bien des auteurs ont préparé et expérimenté des acides nucléiniques ou tenté de les faire entrer dans des combinaisons chimiques avec des bases diverses.

Dans la *Therapeutic Gazette* du 15 septembre 1902, Schwickrath de Bonn (U. S. A.) qui a étudié la question, rend compte du résultat de son travail dont nous donnons ici traduction. « L'acide nucléinique, dit-il, peut être retiré des semences de végétaux, du sperme de saumon, du sang et de la levure, mais la difficulté consiste à en obtenir des quantités

suffisantes par des procédés qui ne soient pas trop compliqués.

Tandis que les formules chimiques d'acides dérivant de ces differentes sources varient sensiblement

Acide nucléinique du sang $C^{30}H^{52}N^{9}P^{3}o^{17}$.
Acide nucléinique du sperme de saumon $C^{40}H^{54}N^{14}o^{17}(P^{2}o^{5})^{2}$.
Acide nucléinique de la levure $C^{40}H^{59}N^{16}(o^{22}P^{2}o^{5})^{2}$.

les réactions physiologiques de ces acides sont pratiquement identiques et comme les cellules de levure (saccharomyces cerevisiœ) peuvent être considérées comme donnant l'acide le plus facilement, cette source fut choisie.

Lorsque l'on compare les travaux des divers auteurs qui ont eu à faire aux nucléines, il semble qu'il n'existe pas de substance définie à laquelle ce nom puisse être appliqué, mais il est plus probable que les différents résultats des divers travailleurs doivent être attribués à l'impureté des substances sur lesquelles ils ont opéré ou à un défaut de technique de leurs expériences.

L'acide nucléinique pur de la levure étant entièrement soluble dans l'eau, mais, plus encore, si une petite quantité d'alcali lui est mélangé, une solution de cet acide est préparée, puis l'oxyde fraîchement précipité du métal est ajouté et se dissout graduellement pour entrer en combinaison avec l'acide nucléinique. La réaction est accélérée par une douce chaleur. Si une grande quantité d'alcool (un excès) est maintenant ajoutée, un volumineux précipité se

forme qui est le nouveau composé chimique d'acide nucléinique avec le mercure, l'argent, le cuivre et le fer suivant le cas.

Ces nouveaux composés contiennent le métal en combinaison chimique véritable ; ils ne précipitent pas les matières albuminoïdes, ne sont pas précipités par les alcalis et sont très faiblement affectés par H^2S ; ils sont solubles dans l'eau, avec une réaction neutre ou faiblement alcaline, dans la glycérine, dans la lanoline.

Ils sont insolubles dans l'alcool ou l'éther. Ils sont décomposés par les acides forts ($SO^4 H^2$ ou $Az O^3H$), non par l'acide chlorhydrique dilué. Leurs solutions aqueuses ne sont pas modifiées par l'ébullition.

Ils ont tous un goût métallique. Le nucléinate de Hg contient 10 o/o de métal et a été nommé *mercurol* par le Dr Schwickrath.

Le nucléinate de fer renferme 6 o/o de fer et a nom *ferrinol*. Celui d'argent contient 10 o/o d'Ag et a été nommé *nargol*. Le *cuprol*, nucléinate de cuivre, contient 6 o/o de métal.

Les formules chimiques de ces sels n'ont pas été déterminées et l'apparente contradiction de ne pouvoir établir la constitution chimique de ces nucléides (alors que sont connues les valences des métaux et la constitution chimique de l'acide nucléinique entrant dans leur composition) semble au premier abord un peu discutable.

Elle s'explique aisément, cependant, pour les per-

sonnes auxquelles sont familières les substances albuminoïdes.

C'est un fait bien connu que la plus petite des variations dans une des nombreuses conditions survenant dans les investigations chimiques sur la constitution d'une substance albuminoide suffit à modifier le résultat obtenu, de sorte qu'il est presque impossible d'identifier les conditions et d'obtenir *rigoureusement* des résultats semblables.

Ces difficultés sont d'expérience courante pour les chimistes s'occupant habituellement de matières albuminoïdes, non cristallisées, comme des produits bien définis.

Pour ce qui est de l'assertion que le nargol, le mercurol, le ferrinol et le cuprol, sont des composés bien déterminés, on peut dire qu'elle est basée sur la conviction qu'entraîne l'absence d'action sur ces composés des agents de précipitation communément employés pour différencier les métaux.

Lorsqu'à une solution de ferrinol on ajoute une solution d'H^2S ; il n'y a pas de réaction immédiate entre les deux, mais une couleur sombre se développe graduellement, qui, très lentement, devient noire, indice apparent d'une décomposition. Des expériences montrent qu'il faut un temps très long pour produire une transformation complète du nucléinate en sulfure ; la durée de cette action étant infiniment plus longue que lorsque des sels de fer ordinaires sont employés.

Le *cuprol* n'est pas précipité par l'H^2S et il ne

donne pas la couleur bleue caractéristique lorsqu'on le traite par les alcalis.

Le *ferrinol* n'est pas précipité par l'ammoniaque ni par $Fe\ Cy^6\ K^4$, ce dernier réactif produisant seulement une faible couleur bleue, lorsqu'on l'ajoute à une solution de ferrinol.

Lorsque NaCl ou HCl dilué est ajouté à des solutions de nargol, il n'y a pas entre eux de réaction caractéristique, mais il se produit une modification (la preuve en a été faite par maintes expériences) qui réclame environ dix jours pour la décomposition du sel d'argent.

Dans des conditions semblables, une solution de mercurol est très lentement décomposée par NaCl ou HCl.

Le mercurol demande un temps très long pour donner une réaction avec H^2S et il n'est pas précipité par les alcalis.

Les sels solubles d'argent et de mercure sont, au contraire, instantanément précipités tous les deux.

Cette façon de se conduire remarquable de ces combinaisons nucléiniques vis-à-vis des réactifs caractéristiques nous donne le droit de déclarer qu'ils constituent de véritables composés définis prenant naissance par une réaction chimique ;

Le Dr Schwickrath conclut ainsi :

1° Ces nouveaux sels d'acide nucléinique sont des reconstituants rationnels, de vrais toniques, ils accroissent la résistance physiologique et l'activité fonctionnelle des organes sécrétoires ;

2° Ce sont de puissants bactéricides, sans danger, au contraire, pour les tissus ;

3° Si nos connaissances actuelles sur les nucléines et la leucocytose sont exactes, la nucléine est la forme véritable sous laquelle les métaux doivent être administrés ;

4° Nous ne connaissons pas, d'une façon positive, la raison de leur action, mais rien ne nous empêche de considérer le succès de cette médication ;

5° Ces nouveaux sels de synthèse sont des additions de valeur à la thérapeutique...

Des expériences de Schwickrath, il résulte que les acides nucléiniques ont pour les métaux une véritable affinité qui explique, apparemment, le rôle bien déterminé des globules blancs comme vecteurs de médicaments (communications de Stassano à l'Académie des sciences, 1901), ces organites étant, comme nous l'avons vu, exceptionnellement riches en nucléines.

Nous avons répété, à notre tour, avec l'acide nucléinique de muscle de bœuf les réactions précitées que nous confirmons d'une manière générale, et obtenu, en combinant cet acide avec diverses bases, plusieurs composés dont nous donnons ci-dessous préparation et dont quelques-uns ont été utilisés dans nos expériences.

Préparation de l'acide nucléinique pur de muscle de bœuf.

La nucléine brute, sous produit de digestion pancréatique de muscles de bœuf est traitée par une solution de carbonate de soude, de phosphate de soude ou mieux de soude à 5 o/o ou d'ammoniaque à 10 o/o. On filtre et on précipite la liqueur claire par de l'HCl, dilué à 5 o/o, jusqu'à très légère réaction acide.

On laisse reposer, on décante et on redissout le dépôt dans la solution alcaline employée, puis l'on précipite à nouveau par l'HCl dilué.

En répétant cette opération deux ou trois fois et desséchant à l'abri de l'air le dernier produit recueilli, on obtient une poudre blanc grisâtre, se résinifiant et noircissant à l'air, soluble dans les alcalis ou sels d'alcalis, insoluble dans l'alcool et les acides: c'est l'acide nucléinique pur.

En solution alcaline, cet acide peut, comme celui de levure, se combiner, à des oxydes fraîchement précipités de diverses bases pour former des sels et c'est cette réaction que nous avons utilisée pour leur préparation.

Teneur en phosphore de l'acide nucléinique de muscle de bœuf.

Nous avons pesé et incinéré 5 grammes de produit désséché à 100° dans une capsule de platine, en

arrosant de temps en temps le charbon d'acide azotique pour en faciliter le passage à l'état de cendres blanches. Ces cendres étant reprises par l'eau, la solution filtrée est additionnée d'ammoniaque et précipitée par la liqueur magnésienne. Les phosphates sont seuls entraînés, dans ces conditions, et le précipité de phosphate ammoniaco-magnésien recueilli est transformé par calcination en pyrophosphate de magnésie.

Tare de la capsule avant l'addition du précipité.....	11 gr. 61
Poids de la capsule après calcination.	13 gr. 36
Poids du pyrophosphate de Mg.....	1 gr. 75

correspondant, le rapport $\frac{P^2}{Po^7Mg}$ étant égal à 0,27928, à $1.75 \times 0.27928 = 0,50$ P.

La prise d'essai étant de 5 grammes, la teneur en P du produit expérimenté est :

$$\frac{0,50}{5} = 0,10$$

Nous avons répété plusieurs fois ce dosage et toujours trouvé pour teneur en P de l'acide nucléinique — que nous pouvons dès lors considérer comme constante — un chiffre très voisin de 10 o/o.

Nucléinate de chaux.

Sa préparation est basée sur les réactions suivantes :

1° Une solution de chlorure de calcium $Ca\,Cl^2$ n'est pas précipitée par l'alcool.

2° Une solution ammoniacale d'acide nucléinique n'est pas précipitée par l'alcool.

3° La solution ammoniacale d'acide nucléinique n'est pas ou que faiblement précipitée à froid par $Ca\,Cl^2$.

Si l'on ajoute à cette liqueur de l'alcool ou si on la chauffe (le nucléinate de chaux, étant, comme plusieurs sels organiques de cette base, moins soluble à chaud qu'à froid) il se forme un abondant précipité de ce composé.

Propriétés. — Poudre grisâtre, peu soluble dans l'eau, non décomposable par la chaleur, soluble dans les solutions alcalines.

Dosage de la chaux. — Nous avons pesé et incinéré 5 grammes de nucléinate de chaux préalablement desséché à 100°. Les cendres ont été traitées par l'eau chaude légèrement acidulée par de l'acide acétique et tous les sels calciques dissous précipités, après neutralisation de la liqueur, par une solution d'oxalate d'ammoniaque.

Le précipité d'oxalate de chaux, recueilli par filtration chaude, pour éviter, en raison de sa ténuité, qu'il ne traverse les pores du filtre, a été transformé par calcination en carbonate de chaux :

Tare de la capsule	5 gr. 32
Poids de la capsule, après calcination de l'oxalate	6 gr. 57
Poids du carbonate de chaux. . .	1 gr. 25

correspondant à 0,70 de CaO, le rapport $\frac{Ca}{Co^3Ca}$ étant égal à $\frac{28}{50}$. Pour centage $\frac{0,70}{5} = 14$ o/o

Dans un deuxième dosage, nous avons trouvé 13, 8 o/o.

En prenant la moyenne, on trouve pour le nucléinate de chaux une teneur en CaO voisine de 14 o/o.

Nucléinate de fer.

Les hydrates d'oxydes ferreux ou ferriques sont, le premier, peu soluble dans l'ammoniaque et la liqueur ammoniacale filtrée s'oxyde rapidement à l'air en donnant de l'hydrate de peroxyde de fer qui précipite ; le second, insoluble dans l'ammoniaque.

On ne peut donc préparer le nucléinate de fer, comme les précédents composés, en précipitant par l'alcool une solution ammoniacale d'acide nucléinique additionnée d'une solution ammoniacale d'hydrate de fer.

On précipite directement la solution ammoniacale d'acide nucléinique par une solution de perchlorure de fer à 10 o/o.

Le précipité obtenu dans ces conditions est plus léger, plus floconneux que celui de peroxyde de fer hydraté obtenu par addition d'ammoniaque à 10 o/o à la même solution de perchlorure de fer.

Celui qu'on obtient avec un protosel de fer (solution de soude à 10 o/o) paraît différent aussi de celui que donne l'ammoniaque avec ce même protosel.

De plus les liqueurs de filtration de ces précipités sont incolores, alors qu'est assez fortement colorée en jaune la solution ammoniacale d'acide nucléinique. Celui-ci paraît donc bien avoir été entraîné pour entrer en combinaison.

Dosage du fer dans le nucléinate de fer au maximum, dont nous nous sommes servi pour nos expériences :

5 grammes de produit desséché à 100° ayant été incinérés pour détruire toute matière organique, les cendres ont été traitées à chaud par de l'eau acidulée par HCl.

Tout le Fe entre en solution et la liqueur filtrée étant additionnée de Zn qui fait passer à l'état de protosel le sel de fer au maximum qu'elle contenait, nous avons filtré rapidement une seconde fois cette liqueur pour la séparer du Zn qui donnerait lieu s'il restait à son contact, en présence d'HCl à un dégagement d'H réducteur, puis y avons dosé le fer, après dilution par de l'eau bouillie, privée d'air, à l'aide d'une solution de permanganate de potasse, elle-même titrée, dans des conditions identiques, à l'aide d'une solution chlorhydrique de fil de clavecin.

Nous avons trouvé ainsi, dans un premier dosage :

0,62 de fer, ce qui donne un pourcentage de $\frac{0,62}{5} = 0,124$ soit 12,4 o/o :

Dans un deuxième dosage, un chiffre $\frac{0,59}{5} = 0,118$, très voisin du précédent, ce qui donne sensiblement

11 o/o comme teneur en fer du nucléinate, en prenant la moyenne.

Nuclarsynate de chaux.

Sa préparation est basée sur les réactions suivantes :

1) Le méthylarsinate de Na, en solution aqueuse, n'est pas précipité par l'alcool.

2) Cette même solution de méthylarsinate de Na n'est pas précipitée par le $CaCl^2$. Le méthylarsinate de Ca est donc soluble dans l'eau ; il précipite par addition d'alcool, sous forme d'une poudre blanche.

3) Si l'on ajoute du méthylarsinate de Na et du $CaCl^2$ à la solution ammoniacale d'acide nucléinique, il ne se forme pas de précipité à froid.

A chaud, ou par addition d'alcool il se forme un précipité blanc grisâtre de nuclarsynate de chaux, donnant nettement, après de nombreux lavages pour enlever les dernières traces de la solution de méthylarsinate de soude, les réactions de l'arsenic après calcination et renfermant 14 o/o de chaux ainsi qu'il résulte du dosage suivant :

Incinération de 5 grammes de produit desséché à 100°.

Tare de la capsule.....	4 gr. 82
Poids de la capsule après calcination du C^2O^4Ca.	6 gr. 07
Poids du Co^3Ca.....	1 gr. 25

correspondant à $\frac{28 \times 1.25}{50 \times 5} = 14$ o/o de chaux.

Comme il n'est pas absolument démontré, cependant, que ce produit soit un composé défini, pour ne pas introduire dans sa constitution une trop forte proportion d'arsenic, la solution de méthylarsinate de soude employée renfermait o, 50 de sel et a été ajoutée à un litre de la solution ammoniacale d'acide nucléinique additionnée de $CaCl^2$ à 5 o/o, avant la précipitation par l'alcool ou la chaleur.

Le nuclarsynate de Ca est une poudre grise, peu soluble dans l'eau, et indécomposable en solution par la chaleur.

Nucléinate de cuivre.

On précipite une solution de sulfate de cuivre à 10 o/o par l'ammoniaque en ayant soin de n'en pas ajouter un excès qui redissoudrait le précipité d'oxyde de cuivre formé. On décante, puis on ajoute par petites portions, le précipité d'oxyde cuprique à une solution ammoniacale d'acide nucléinique, jusqu'à saturation.

On ramène à l'état de solution (bleue) par addition de liqueur ammoniacale dans laquelle on a fait dissoudre l'oxyde, puis l'on précipite par l'alcool en excès.

On obtient ainsi une poudre *bleue*, peu soluble

dans l'eau et paraissant se décomposer quand on cherche à activer sa solution par la chaleur, soluble dans les liqueurs légèrement alcalines et douée de propriétés antiseptiques énergiques.

Nucléinate de plomb.

Ajouter à une solution d'acétate neutre ou d'azotate de plomb une solution sodique d'acide nucléinique jusqu'à redissolution du précipité d'oxyde de plomb formé tout d'abord.

Laisser, dans la liqueur claire, tomber goutte à goutte et jusqu'à neutralisation de l'acide acétique ou mieux chlorhydrique : il se fait un dépôt très dense de nucléinate de plomb, se présentant, après dessication, sous forme d'une poudre grisâtre, assez soluble dans l'eau, soluble dans les liqueurs alcalines, et douée de propriétés antiseptiques.

Nucléinate d'argent.

Ajouter à une solution d'azotate d'argent à 4 o/o, dans l'eau distillée de la solution ammoniacale d'acide nucléinique jusqu'à redissolution du précipité d'oxyde d'argent (soluble dans l'ammoniaque) formé tout d'abord.

Neutraliser par quelques gouttes d'acide acétique, plutôt que chlorhydrique, pour éviter la production

de fumées d'AzH^4 Cl., la teinture de tournesol, employée comme indicateur coloré marquant le terme de la réaction. Il se forme un abondant précipité de nucléinate d'argent se présentant, après dessication sous forme d'une poudre blanc grisâtre, insoluble dans l'eau et les acides, non précipitée en solution alcaline par l'alcool, même ajouté en excès, douée de propriétés germicides très accusées et contenant 10 o/o d'Ag, dosé à l'état de chlorure.

Nucléinate de mercure.

On part d'une solution de sel mercurique : A une solution de bichlorure de mercure on ajoute une solution ammoniacale ou sodique d'acide nucléinique, il se fait un précipité grisâtre de nucléinate de mercure se présentant après dessication sous forme d'une poudre grise, peu soluble dans l'eau, soluble dans les liqueurs alcalines et très antiseptique.

Des dosages répétés du mercure, y contenu, ont montré que ce produit renferme 12 o/o environ de métal.

Bien d'autres sels d'acide nucléinique pourraient encore être obtenus en suivant cette méthode générale. Il n'est pas douteux que nombre de ces dérivés seraient utilement employés en thérapeutique.

Ces produits, en effet, ne précipitent pas les matières albuminoïdes. Ne présentant, en conséquence, aucune nocivité pour le protoplasma cellulaire, leur

pouvoir antiseptique n'est pas atténué et ils ne sont pas irritants à l'extérieur.

A l'intérieur leur usage n'a donné lieu à aucun phénomène d'intolérance ou d'accumulation. Ainsi peut, sans danger aucun, être indéfiniment continuée une médication nucléinique.

En terminant cette étude de l'action d'un acide nucléinique et de ses dérivés dans le traitement de la tuberculose, nous ne pouvons passer sous silence des travaux récents et expérimentaux, inspirés de considérations de même nature, relatifs à l'action thérapeutique de substances leucocytogènes dans certaines maladies infectieuses à évolution plus rapide.

Qu'ils agissent directement par phagocytose ou indirectement par les substances bactéricides et immunisantes auxquelles ils donnent naissance, les leucocytes, avons-nous dit, jouent, dans la défense de l'organisme contre les infections, un rôle prépondérant.

On a même constaté dans la plupart des infections, en particulier celles à pneumocoques, streptocoques et staphylocoques un rapport entre la leucocytose et l'évolution de la maladie, l'organisme se défend énergiquement et le pronostic est favorable pourvu que l'infection n'ait pas une intensité excessive, si l'hyperleucocytose se fait bien.

Quand, au contraire, la réaction leucocytaire ne se produit pas ou s'il se fait de l'hypoleucocytose, l'organisme est sidéré, se laisse passivement enva-

hir par les germes infectieux et l'évolution de la maladie est fatale, ainsi que, dans certaines septicémies mortelles, on peut le constater.

Un des effets des sérums antitoxiques consiste à permettre, en provoquant une abondante leucocytose, la défense de l'organisme par ce procédé.

Aider le processus naturel de défense par la production artificielle d'une abondante leucocytose est donc une idée parfaitement rationnelle et bon nombre de recherches expérimentales ont été faites dans ce but.

Nous en rapporterons seulement quelques-unes des plus démonstratives.

Wooldridge, Grammatschikoff employant des extraits de thymus et de testicule, Hahn, au moyen d'injection d'albumose, Pawlaski, par l'injection de protéine, ont produit, d'une façon constante, des hyperleucocytoses artificielles exerçant une action préservatrice de l'infection charbonneuse.

Vaughan, par des injections d'acide nucléinique, est arrivé à protéger des lapins contre l'inoculation ultérieure de pneumocoques virulents.

Bosc et Delezenne, chez des lapins et des chiens, ont pu retarder ou même prévenir l'infection par des streptocoques et des colibacilles virulents à l'aide d'une injection intraveineuse et excitophagocytaire de substances anticoagulantes.

Jacob obtient des résultats semblables en injectant à des lapins inoculés avec le pneumocoque ou le

bacille de la septicémie des souris des solutions d'albumose.

Kraussmann, en provoquant des hyperleucocytoses artificielles, par l'injection de peptones, de protalbumoses ou de spermine, exerce une influence favorable sur la marche des processus infectieux chez des lapins inoculés avec la bactéridie charbonneuse, le bacille du choléra ou le pneumocoque, les résultats les plus favorables étant obtenus quand on fait l'inoculation microbienne après l'injection de spermine à la période d'hyperleucocytose maximum.

Touzet, dans le laboratoire d'Arloing, à Lyon, a expérimenté les nucléines chez des cobayes et des lapins inoculés avec des microbes virulents et obtenu :

1o Dans l'infection staphylococcique, des survies peu importantes, et, d'ailleurs, inconstantes.

2° Dans l'infection streptococcique, des survies beaucoup plus considérables, indiquant une atténuation notable de l'infection.

3° Dans l'infection par le vibrion septique (expérience unique) une survie insignifiante dont il ne faudrait tenir aucun compte s'il ne s'était agi d'un microbe hypervirulent ;

4o Dans l'intoxication diphtérique des survies constantes et même vraisemblablement une guérison complète.

5° Dans l'intoxication tétanique :

a) Un retard constant de l'apparition des phénomènes tétaniques ;

b) Une atténuation de ces phénomènes ;

c) Une survie plus ou moins longue, dans un cas même une guérison.

De toutes les substances excito-phagocytaires employées par les expérimentateurs précédents : extraits de thymus et de testicules, albumoses, protéines, spermine, nucléines, extrait de sangsues, iode, pilocarpine, sérum artificiel, etc., les nucléines sont celles qui paraissent provoquer la plus active leucocytose, ce qui, vraisemblablement, peut s'expliquer par leur présence constante dans tout noyau cellulaire que, peut-être, elles constituent exclusivement.

Ainsi donc, même dans des maladies infectieuses expérimentales à évolution ordinairement très rapide l'injection sous-cutanée de nucléines, ici nécessaire, en raison de la rapidité du processus infectieux, a donné lieu à des survies presque constantes, parfois même à des guérisons.

Aisément, alors, on s'explique que des survies prolongées aient pu être observées aussi par nous dans le traitement de tuberculoses expérimentales chroniques, où, pour ne plus avoir les mécomptes qui nous étaient survenus dans une première série d'expériences, nous avons cependant injecté, pour les tuberculiser à coup sûr, une dose *énorme* de bacilles à nos derniers animaux.

Peut-être nous objectera-t-on que nous aurions pu, par des examens hématologiques répétés chez

nos animaux nous assurer journellement chez eux de la leucocytose.

La chose manquait un peu d'intérêt car nous n'aurions pu que confirmer l'action stimulante des organes hématopoiétiques bien connue de cette substance, et, d'autre part, les variations leucocytaires sont souvent influencées par des facteurs autres que le traitement nucléinique.

Plus importante était l'observation d'effets à longue échéance d'une substance dont nous connaissions l'immédiate action.

A ce point de vue, les survies présentées par nos cobayes tuberculisés soumis à une médication nucléinique par rapport aux animaux témoins ne laissent place à aucun doute sur l'heureuse influence de l'acide nucléinique et de ses dérivés dans le traitement de tuberculoses chroniques expérimentales.

Cette action, confirmée en pathologie humaine, mérite évidemment d'être transportée dans le domaine clinique.

CONCLUSIONS

En résumé, avec l'auteur d'une récente monographie, nous conclurons qu'à côté de l'action phagocytaire, si longtemps considérée comme prépondérante des leucocytes, on doit faire une large place à leur absorption des substances solubles, toxines ou médicaments.

Le leucocyte ne doit plus être considéré seulement comme un appareil de guerre, un gendarme de l'économie ; il a aussi des fonctions pacifiques.

Chargé des principes nutritifs qu'il puise dans le sang, l'intestin, les viscères où ils sont déposés, il les transforme, grâce à ses nombreux ferments et c'est alors qu'immigrant par diapédèse dans les tissus, il s'y établit prenant la forme de cellules fixes. Le plus souvent, après s'être dépouillé de ses richesses il retombe dans le courant circulatoire à la recherche d'un nouveau chargement nutritif.

La conception ancienne du rôle du leucocyte doit donc être fortement modifiée. Ce n'est plus seulement un mangeur de microbes, c'est un organite sanitaire très général et de premier ordre, c'est un agent important d'absorption et d'élimination, c'est l'intermédiaire nécessaire entre une foule de subs-

tances non organisées, nos différents viscères et jusqu'à nos plus fins tissus.

Le médecin de l'avenir devra donc s'inquiéter autant de l'état des leucocytes de ses malades que du fonctionnement de leurs reins, de leur cœur, de leur système nerveux.

Si les globules blancs meurent, en effet, l'organisme ne peut leur survivre, et s'ils faiblissent, l'économie tout entière s'en ressent. Elle s'encombre alors de corps inertes, de microbes, de toxines et de déchets cellulaires de toutes sortes, dont les leucocytes bien vivants, prennent soin, au contraire, de la débarrasser.

Le professeur Hayem n'a-t-il pas dit, depuis longtemps déjà, que l'avenir était à l'hématologie ?

Le clinicien ne se contentera plus de voir dans les modifications leucocytaires un simple élément de diagnostic ou de pronostic.

En raison du rôle si important et si général que remplissent les globules blancs, il cherchera, sans cesse, à prévenir leur altération et souvent à multiplier leur nombre ou exalter leurs fonctions. Ce sera un moyen efficace de secourir un organisme infecté ou intoxiqué.

C'est là, sans doute, une orientation nouvelle et toute moderne de la thérapeutique ; les agents capables d'agir de la sorte sont peu nombreux et étaient mal connus pour la plupart jusqu'à ces derniers temps : sérums organiques et minéraux, iode et surtout *nucléines* ; mais il semble plus logique de

suivre cette voie que de poursuivre le but chimérique de détruire artificiellement les microbes et les toxines qui nous envahissent.

Par cette dernière méthode, en effet, on arrive bien souvent à affaiblir ou même à supprimer un grand nombre de leucocytes dont nous venons de voir le rôle si considérable dans les phénomènes de la vie.

La tendance chaque jour plus accentuée des chirurgiens à remplacer l'antisepsie par l'asepsie n'est qu'une particulière application de ce principe général.

En rejetant les antiseptiques, on écarte des agents dangereux, sans doute pour les microbes, mais tout aussi nuisibles pour les leucocytes.

Empoisonnés eux-mêmes, ils se trouvent alors hors d'état de débarrasser l'organisme de corps étrangers qui l'avaient envahi.

Avec l'asepsie, au contraire, ils conservent intactes toutes leurs propriétés.

Les nucléines, et en particulier celle de muscle de bœuf, se placent au premier rang des agents excito-phagocytaires, susceptibles de réaliser une véritable leucothérapie.

Il en est d'elles comme des sous-produits de la fabrication du gaz, longtemps regardés comme à peu près sans valeur.

Des études chimiques approfondies ayant permis d'isoler du goudron de houille toute une série de dérivés cycliques employés dans l'industrie des

matières colorantes ou comme antiseptiques l'exploitation de ces pseudo-déchets est devenue, pour les usines à gaz, une branche industrielle importante.

Solubles dans les sucs intestinaux et par suite directement assimilables, les nucléines, produits secondaires de digestions pepsique ou pancréatique *in vitro*, longtemps considérées comme inutiles à l'organisme, sont aujourd'hui envisagées comme une des substances les plus indispensables à l'économie, en raison de leur présence constante dans le noyau cellulaire qu'elles constituent peut-être exclusivement.

A l'organisme affaibli, pour résister à l'infection, à celui qui est envahi pour lutter victorieusement contre elle, toute médication nucléinique viendra donc prêter le secours d'une thérapeutique rationnelle et vitaliste tendant à le maintenir en état de santé, s'il est défaillant, à le conduire à la guérison, s'il est infecté.

Vu le Président de thèse,

CHANTEMESSE

Vu : le Doyen,

DEBOVE

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Altmann. — Acides nucléiniques (Du Bois Reymond's. Archiv. für Physiologie. P. 259. 536 (1889).

Ascoli. — Zeitschrifft für physiologische chemie 28.

Baldi. — Jekorine. Jahre Berichte über die Forschritte in der Thierchemie 1886. 281.

Bang. — Ueber, guanylsaüre aus Pankreas. A. 31.411.

Barth. — Thérapeutique de la tuberculose.

Benoist. — Médication cacodylique.

Besredka. — Annales de l'Institut Pasteur, 1899.

Brouardel. — De l'arsénicisme. Th. Paris, 1897.

Brouardel et Gilbert. — Article Pneumococcie, tome I, page 618.

Campbell et Osborne. — Journal of american Society. 22.379.413. 22.422.450.

Carles. — Rôle des globules blancs dans l'organisme (1904).

Chavasse. — La médication arsenicale par le cacodylate de soude. Th. Lyon 1900.

Chantemesse. — Le globule blanc. Presse médicale du 7 décembre 1898.

Claude. — Les modifications du sang dans la Tuberculose in Revue de la Tuberculose de juillet 1902.

Collet. — Quelques recherches sur l'acide cacodylique dans la tuberculose. Th. Paris.

Colombet. — De la médication arseniophosphorée organique dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Th. 1902.

Courtois-Suffit. — La médication arsenicale.

Cousin. — Journal de physique et de chimie.

Danlos. — Annales de dermatologie.

Daremberg. — Traité de phtisie pulmonaire.

Dalché. — Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris, 23 février 1900.

Dieulafoy. — Manuel de pathologie interne, 14e édition 1903.

Drecksel. — Jahre Berichte, 1887.284.

Fochier. — Société obstétricale de France, 1892.

Ganger. — Ueber Protagon. Jahre Berichte, 3.260.

Garber. — Therapeutic gazette, 1895 janvier.

Gautier. Arm.. — Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris, 2 mars 1900.

— Bulletin de l'Académie de médecine, 6 juin 1899. 31 octobre, 28 novembre 1899.

—. Académie des Sciences 4 déc. 1899, t. CXXIX. 5 février 1900, t. CXXX.

Germain Sée. — Semaine médicale, 1893, page 227. Académie de médecine. Communication le 9 mai 1894.

Gilbert. — La médication phosphorée, 1904.

Gouraud. — Des échanges phosphorés dans l'organisme à l'état normal et pathologique. Thèse 1903.

Grancher. — Maladies de l'appareil respiratoire.

Grancher-Barbier. — Article Tuberculose du Traité de médecine de Brouardel et Gilbert.

HAMMARSTEN. — A. 7.225.254.

— Zeitschrifft fur Physiologische chemie 19.115 d° 19. Chemie zur Kenntniss der nucleoproteide.

HAHN. — Berl. klin. Wochenschrift, 1896, n° 39.

— Ueber die Beziehungen der Phagocytose zur alexin Wirkung bei sprospilzen und Bakterien. Archiv. fur Hygiene 1896.

HAYEM. — Bull. de la Société méd. des hôpitaux, mars 1900.

HOFBAUER. — Ref. dans semaine médicale, 1896, n° 22.

— Zur Verwerthung einer Künstlichen Leukocytose bei der Behandhung septischer puerperal processe centralblatt für gynœkologie, 1896.

HORBACZEWSKI. — Allg. Wien. medic. Ztg., 1892.

HOPPESEYLER. — Physiol. chemie, page 85.

— Medic. chem. Untersuch, 441.460.486.501.

— Jusqu'en 1899, nuclein in Bierhefe, 2.428.

IMBERT ET PAGEL. — Elimination du cacodylate par l'urine après administration par la bouche. Sem. méd., 7 mars 1900.

JACKSEL. — Nucléine du cerveau humain. Pflüger's archiv. fur phys., 13.469.

JACOB. — Ueber den Einflus arteficiell erzeugter Leucocytose veræuderungen auf künstlich hervorgerufene Infections krankheiten. Zeitschrift für klin. med., 1896.

JALKOWSKY. — Ueber der Paranucleinensaure aus caseine centrabl. für der. med. Wissenschaft, 1893, n°s 23, 28, Pfluger archiv. Bd. 63.3.403.

JOHN AULDE. — New-York, med. Journal, 1894, n° 12.

KOSSEL. — Nucleine der Hefe. Zeitschrifft für physiologische chemie, 3.284. 4.290.295.

— Zür chemie der zellkern. Z. für. ph. ch.; 7. 7. Dosage du phosphore ; dosage des nucléines par leurs produits de dédoublement.

— Histone du sang de foie. Z. für ph. ch., 1884.

— Neber Hefe nucleinsaüre. Archiv. f. an. und phys., 1891-1894.

— Hydratation de l'acide Thymusnucléinique par $So4H_2$. B. 26.2784. Archiv. für phy. Dubois-Reymond, 1892.

— Untersuchungen uber die nucleine und ihre spaltungsprodukte. Strassburg, 1881.

— Hefe. Z. für ph. ch. 3.284.4.290.

— Spaltungsprodukte. Zeitsch. für ph. ch. 4.290.

— Spaltungsprodukte. Zeitsch. für ph. ch. 1.158.

— Spaltungsprodukte. Zeitsch. für ph. ch. 1.160.

— Spaltungsprodukte. Zeitsch. für ph. ch. 1.338.

— Spaltungsprodukte. Zeitsch. für ph. ch. 1.76.

— Spaltungsprodukte. Zeitsch. für ph. ch. 1.157.

— Spaltungsprodukte. Zeitsch. für ph. ch. 4.295.

— Spaltungsprodukte. Zeitsch. für ph. ch. 6.566.

Kossel. — Gehalt und Schwefel und phosph. Zeitschrifft für physiologische chemie, 6.164.

— Gehalt und Schwefel und phosph. Zeitschrifft für physiologische chemie, 7.25.

Kossel. — Verhalten gegen pepsin chemie, 5.153.

— Verhalten gegen pepsin chemie, 5.152.

— Verhalten gegen pepsin chemie, 7.11.

— Verhalten gegen pepsin chemie, 7.268

— Verhalten gegen pepsin chemie, 11.28.

Verhalten gegen pepsin, chemie 8.118.

Kossel. — Verhalten gegen pepsin. Zeitschr. fur. physiol. chemie, 6157.

— Verhalten gegen pepsin. Zeitschr. fur. physiol. chemie, 6.571.

— Verhalten gegen pepsin. Zeitschr. fur. physiol. chemie, 6.572.

— Verhalten gegen pepsin. Zeitschr. fur. physiol. chemie, 7,13.

— Verhalten gegen pepsin. Zeitschr. fur. physiol. chemie 9.138.

— Verhalten gegen pepsin. Zeitschr. fur. physiol. chemie, 9.162-204.206.

— Verhalten gegen pepsin. Zeitschr. fur. physiol. chemie, 9.526.

— Verhalten gegen, pepsin. Zeitschr. fur. physiol. chemie, 9.561.

— Verhalten gegen pepsin. Zeitschr. fur. physiol. chemie, 10.298.

Kossel-Bang. — Zeitschr. für ph. chemie, 30.509.522.

Kossel-Neuman. — Ueber nucleinsäure und Thyminsäure Berichte, 27.2215. Z. für. ph. ch., 22-74.

Krausmann. — Thèse de Pétersbourg, 1898.

Kuhnau et Veiss. — Weitere Mittheilungen zur Kenntniss der Harnsaureauscheidung bei Leucocytose und Hypoleucocytose sowie zur Pathologie der Leukœmie. Zeitschrift für Klin. med., 1897.

Langlois et Rachid. — Soc. de biologie, 28 avril 1900.

Labbé. — Essai de leucothérapie dans les infections. Presse médicale, juillet 1903.

Léo Liebermann. — Ueber Nucleine. Jahre Berichte,

1889-19 (Hoppeseyler. Ch. untersuchungen, 4 cap. P. 452-484.

LETULLE. — Presse médicale du 28 avril 1900.

LŒW. — Lécithine et Nucléine de la levure. J.-B. 1880.148.

LILIENFELD. — Nucleohiston. Z. für ph., ch. 18.475.

— Verhalten zur Blut gerinnung., ch. 20.104.

LEVENNE. — On the Preparation of Nucléine and Journal of the amer. chemic. society. 22-329.

LEVENNE et ALSBERY. — Zur chemie der Paranucleinsaüre, Z. 31.542 et 9.49.

LŒWY ET RICHTER. — Zür Biologie der Leucocyten (Archiv. für pathologische anatomie und Physiologie und fur Klinische medicin., CLI., 2).

MARFAN. — Article Tuberculose du Traité de médecine de Charcot et Bouchard.

MARTINET. — Les nucléines en thérapeutique. Presse méd., 1903.

MOUNEYRAT. — Revue générale sur protéides phosphorées in Bulletin des sciences pharmacologiques de mai 1903.

MIESCHER. — Nucléines du pus. Iahre Berichte, 329, 1871.

— Laitance de Saumon, 1874, 337, J. B.

MANASSE. — Zekorine, 20.481.

MILROY. — Eiweissverbindung der Nucleinsaure und Thyminsaure und ihr beziehungen in der nucleinsaure und paranucleinsaure.

— Verhalten zu den Verdanungsfermenten, A. 22.317.

— Verbindung mit eiweiss. Z. f. ph. ch., 22, 308.

— Zeitchrifft fur ph. ch., 22.3.7.

MALFATTI. — Darstellung aus synth. nucleinen Z. 16, 73.

Mourek — Wiener Méd. Wochenschrift, 1893, n° 35 et 36.

Morackzewsky.— Verdarung producte der Casein, Z. 20.47.

Neumann. — Ch. Centralblatt, 1899, 1028, Arch. f. an. und phys., 1899, 558.525. Acides nucléiniques.

— Arch. fur an. und phys. Bu absh., 1898-1899.

Noll. — Levulinsaure aus nucleinsaure.

Osborne et Campbell. — On the proteine, J. of. m. am. Society, 29, 413.

L. C. Schleich. — Thérap. Monatsh. 1894, p. 551.

M. O. Teigen. — Thérap. Gazette, 1895, juin.

Osborne et Campbell. — Protéides de diverses graines J. of. the am. ch. Society, 97.98.99.

Plostz. — Jahre Berichte 1875. Nucléine des cellules du foie.

Renault. — Bull. de Thérap., janvier 1898.

— Bulletin de l'Académie de médecine, 30 mai 1899.

Réléothian. — Acide cacodylique dans tub. pulm. Thèse Paris 1901.

Rille. — Wiener dermat. ztg. 28 octobre 1896.

Rocar. — Sem. med. du 31 octobre 1900.

Renzi. — Therapeut. Wochenschrift 1895, n° 34.

Sambuc. — Revue générale des sciences.

Schultze. — Phosphorhalten. Z. für ph. ch. 22, 90.

Sertoli. — Nucléine du suc testiculaire. Iahre Berichte 1872, 285.

Siegfried. — Z. fur ph. ch. 28. 524. 2. 30.

Sommers. — Therap. Wochenschrift 1895, page 604.

Stutzer. — Vorkommen von nucleinen in der Hefe, Z. fur ph. ch. 6, 571. Jahre Berichte 1880-1881.

Touzet. — Contribution expérimentale à l'étude de la leucothérapie. Thèse Lyon 1903.

VAUGHAN. — Am. med. Surg. Bull. 1896, page 641.

WIDAL et MERKLEN. — Bulletin de la Soc. méd. des hôpitaux, du 2 mars 1900.

VIRATEL. — Action de l'arsenic sur la nutrition. Th. Bordeaux 1895.

VOLL. Verbindungen mit phosphore. Z. f. p. m. 22. 312.

WURTZ. — Dictionnaire de chimie.

WALTER. — Paranucleine. Zurkenntniss des Ichtulin und seiner spaltunge produckt. 2, f. p. ch. 14, 447.

WALDSTEIN. — Beobachtungen an Leucocyten sowie über einige therapeutische Versuche mit Pilocarpin bei der Diphterie Streptocokken angina, Lymphodrüsen, Erkrankungen, Tuberkulose und, Lupus, Berlin, Klin-Woch, 1895.

WILEOX. — Therap. Gazette 1835, août.

WRIEFT. — Kentniss sur beitrage der nuclein basen nucleinsaure. Z. f., p. ch. 17,468.

FISCHER. — Travaux sur caséine. Z. f. ph. ch. 33. 175. 251.

STASSANO. — Comptes-rendus de l'Académie des sciences années 1903 et 1904.

SCHWICKRATH de BONN. — (U. S. A.) A new series of therapeutic agents.

Imprimerie de la Faculté de médecine, H. JOUVE, 15, rue Racine, Paris.